

PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 15 September 2000 (15.09.00)	Applicant's or agent's file reference H264WP3
International application No. PCT/EP00/01214	Priority date (day/month/year) 17 February 1999 (17.02.99)
International filing date (day/month/year) 15 February 2000 (15.02.00)	
Applicant HENNES, Kilian	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

29 June 2000 (29.06.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election



was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Charlotte ENGER

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Form PCT/IB/331 (July 1992)

EP0001214

Translation

09/9/3545

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10

Applicant's or agent's file reference H264WP3	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/01214	International filing date (day/month/year) 15 February 2000 (15.02.00)	Priority date (day/month/year) 17 February 1999 (17.02.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 33/533		
Applicant HENNES, Kilian		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 June 2000 (29.06.00)	Date of completion of this report 26 June 2001 (26.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/01214

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-7, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-7,10-14, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 8,9, filed with the letter of 11 June 2001 (11.06.2001),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/2,2/2, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The cited prior art neither describes nor suggests a method for depicting biologically active, inductance-altering particles in which monovalent primary antibodies are mixed with an excess of inductance-altering particles coated with secondary antibodies, aggregated particles then being separated by means of partial sedimentation. Claims 1-7 therefore meet the requirements of PCT Article 33(2) and (3).

The device having the features of the new Claim 8 differs from the prior art known from WO-A-97/20074 (see Figure 13) in that the metal coil (36a) is placed around a core (50) that is bent in an approximate C-shape and has a gap (52) through which the measuring lead (34) is fed, the latter feature being known from WO-A-99/27369 (see Figure 1). The prior art does not, however, suggest combining the features known from the two WO documents to produce a device for the method as per Claims 1-7, which is considered novel and inventive. Claims 8-14 therefore also meet the criteria stipulated in PCT Article 33(2) and (3).

VII. Certain defects in the international application

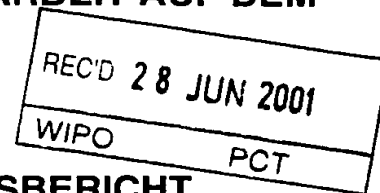
The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite documents WO-A-97/20074 or WO-A-99/27369, nor the relevant prior art disclosed therein.

09/913545 (5320) 5000 T16

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts H264WP3	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01214	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/02/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 17/02/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N33/533		
Anmelder HENNES, Kilian		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 29/06/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 26.06.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Linker, W Tel. Nr. +49 89 2399 8703 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-7 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-7,10-14 ursprüngliche Fassung

8,9 mit Telefax vom 11/06/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/2,2/2 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01214

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-14
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-14
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-14
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Ein Verfahren zur Darstellung von biologisch aktivierten induktivitätsändernden Partikeln, bei dem monovalente primäre Antikörper mit sekundären Antikörpern beschichteten induktivitätsändernden Partikeln im Überschuß gemischt und anschließend mittels partieller Sedimentation aggregierte Partikel abgetrennt werden wird im entgegengehaltenen Stand der Technik weder beschrieben noch nahegelegt. Die Ansprüche 1-7 erfüllen daher die Erfordernisse der Artikel 33(2) und (3) PCT.

Die Vorrichtung mit den Merkmalen des neu vorgelegten Anspruchs 8 unterscheidet sich von dem aus WO-A-97 20074 (siehe Figur 13) bekannten Stand der Technik dadurch, daß die Metallspule (36a) um einen etwa C-förmig gebogenen Kern (50) gelegt und dieser einen Spalt (52) aufweist, durch den die Messleitung (34) geführt ist, letzteres Merkmal ist aus WO-A-99 27369 (siehe Figur 1) bekannt. Der Stand der Technik legt jedoch nicht nahe, die aus den beiden WO Schriften bekannten Merkmale zu kombinieren, um eine Vorrichtung für das als neu und erfinderisch angesehene Verfahren der Ansprüche 1-7 zur Verfügung zu stellen. Die Ansprüche 8-14 erfüllen daher auch die in Artikel 33(2) und (3) genannten Kriterien.

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten WO-A-97 20074 und WO-A-99 27369 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

H264WP3

- 1 -

Geänderte neue Patentansprüche (11.06.2001)

8. Vorrichtung zum Durchführen des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 - 7 zum Erfassen eines durch eine Förderleitung geförderten, an ein Markierungspartikel aus induktivitätsänderndem, insbesondere ferromagnetischem bzw. superparamagnetischem Material, gebundenen biologischen Partikels, wobei die Förderleitung (16) für eine zu messende Probe als Messleitung (34) von einer Metallspule als Messspule (36, 36_a) umgeben und diese an eine Einrichtung (46) zum Anregen der Schwingung und Messen von Resonanzereignissen angeschlossen ist, und wobei die Metallspule (36_a) um einen etwa C-förmig gebogenen Kern (50) gelegt und dieser einen Spalt (52) aufweist, durch den die Messleitung (34) geführt ist.
9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Markierungspartikel an mindestens einen biologischen Partikel monovalent gebunden ist.

GEÄNDERTES BLATT

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts H264WP3	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 01214	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/02/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 17/02/1999
Anmelder HENNES, Kilian		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 3

☒ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

Feld III

WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Bei einem Verfahren für die Darstellung von biologisch aktivierten induktivitätsändernden -- insbesondere ferromagnetischen bzw. superparamagnetischen -- Partikeln werden monovalente primäre Antikörper, Viren oder Gensonden mit induktivitätsändernden Partikeln im Überschuss gemischt, welche mit sekundären Antikörpern beschichtet sind, und anschließend mittels partieller Sedimentation aggregierte Partikel abgetrennt; diese bestehen aus einem monovalenten primären Antikörper und antikörper-beschichteten induktivitätsändernden Teilpartikeln.

Bei einer Vorrichtung zum Nachweis und Zählen für suspendierte biologische Mikropartikel in flüssigen Proben ist eine Förderleitung (16) für eine zu messende Probe als Messleitung (34) von einer Metallspule als Messspule (36a) umgeben und diese an eine Einrichtung (46) zum Anregen der Schwingung und Messen von Resonanzereignissen angeschlossen; die Metallspule (36a) ist um einen etwa C-förmig gebogenen Kern (50) gelegt und dieser weist einen Spalt (52) auf, durch den die Messleitung (34) geführt ist.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 00/01214

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N33/533 G01N33/543 G01N27/72

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	DE 199 46 656 A (HENNES KILIAN) 24. August 2000 (2000-08-24) das ganze Dokument	1-14
P,X	DE 199 06 352 A (HENNES KILIAN DR) 22. Juli 1999 (1999-07-22) das ganze Dokument	1-14
P,X	WO 99 27369 A (SIMMONDS MICHAEL BANCROFT ;QUANTUM DESIGN INC (US)) 3. Juni 1999 (1999-06-03) das ganze Dokument	8-14
P,X	WO 99 27367 A (KNOLL MEINHARD) 3. Juni 1999 (1999-06-03) Ansprüche	1-14
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. September 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15/09/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Routledge, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 52043 A (ABBOTT LAB) 19. November 1998 (1998-11-19) Ansprüche 1-3, 10-14, 21-25, 32-36, 43-45, 51-53 Seite 32, Zeile 19 -Seite 33, Zeile 16 ---	1-14
X	DE 196 15 254 A (DIAGNOSTIKFORSCHUNG INST) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Ansprüche 1-7 Spalte 4, Zeile 12 - Zeile 16; Abbildung 4 Spalte 11, Zeile 50 -Spalte 12, Zeile 8 ---	1-14
X	WO 97 20074 A (MANDECKI) 5. Juni 1997 (1997-06-05) Ansprüche Seite 11, Zeile 1 - Zeile 16 Seite 15, Zeile 30 -Seite 16, Zeile 2; Abbildung 13 ---	1-14
X	WO 97 20073 A (MANDECKI) 5. Juni 1997 (1997-06-05) Ansprüche Seite 8, Absatz 2 Seite 12, Absatz 3; Abbildung 7 ---	1-14
X	WO 96 23227 A (SCHERING AG) 1. August 1996 (1996-08-01) Ansprüche Seite 11, Zeile 22 -Seite 12, Zeile 10 ---	1-14
X	WO 96 03653 A (SILICA GEL) 8. Februar 1996 (1996-02-08) Ansprüche 1-12 Seite 14, Absatz 2 ---	1-7
X	WO 93 19371 A (ABBOTT LAB) 30. September 1993 (1993-09-30) Ansprüche Seite 9, Zeile 9 - Zeile 23 Seite 22, Zeile 24 - Zeile 31 ---	1-7 8-14
X	WO 93 19370 A (ABBOTT LAB) 30. September 1993 (1993-09-30) Ansprüche 1, 10-19, 23-25, 27 Seite 9, Zeile 33 -Seite 19, Zeile 10 Seite 23, Zeile 24 - Zeile 31 -----	1-7 8-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP 00/01214

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19946656 A	24-08-2000	DE 19906352 A WO 0049407 A	22-07-1999 24-08-2000
DE 19906352 A	22-07-1999	DE 19946656 A WO 0049407 A	24-08-2000 24-08-2000
WO 9927369 A	03-06-1999	US 6046585 A AU 9207998 A	04-04-2000 15-06-1999
WO 9927367 A	03-06-1999	DE 19751706 A DE 19822123 A	02-06-1999 25-11-1999
WO 9852043 A	19-11-1998	US 5998224 A EP 0981749 A	07-12-1999 01-03-2000
DE 19615254 A	23-10-1997	AU 718523 B AU 2885497 A BR 9708780 A CA 2250087 A CN 1216613 A CZ 9803338 A WO 9740377 A DE 29780349 U EP 0898706 A HU 9901377 A NO 984856 A PL 328792 A SK 143598 A	13-04-2000 12-11-1997 04-01-2000 30-10-1997 12-05-1999 14-04-1999 30-10-1997 01-04-1999 03-03-1999 30-08-1999 04-12-1998 15-02-1999 07-05-1999
WO 9720074 A	05-06-1997	US 5641634 A AU 1141597 A CA 2238696 A EP 0871777 A US 6051377 A US 6001571 A	24-06-1997 19-06-1997 05-06-1997 21-10-1998 18-04-2000 14-12-1999
WO 9720073 A	05-06-1997	US 5736332 A AU 1061597 A CA 2238645 A EP 0864000 A JP 2000502886 T US 6046003 A	07-04-1998 19-06-1997 05-06-1997 16-09-1998 14-03-2000 04-04-2000
WO 9623227 A	01-08-1996	DE 19503664 A AT 188778 T AU 703069 B AU 4714996 A CA 2211364 A CN 1176001 A DE 59604171 D EP 0805983 A ES 2142569 T FI 973122 A HU 9702463 A JP 10513551 T NO 973444 A NZ 301665 A PT 805983 T	01-08-1996 15-01-2000 11-03-1999 14-08-1996 01-08-1996 11-03-1998 17-02-2000 12-11-1997 16-04-2000 25-07-1997 28-04-1998 22-12-1998 25-07-1997 29-03-1999 28-04-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

EP 00/01214

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9623227 A		US 6027946 A	22-02-2000
WO 9603653 A	08-02-1996	DE 4427821 A	01-02-1996
		AT 191086 T	15-04-2000
		DE 59508069 D	27-04-2000
		EP 0772776 A	14-05-1997
		JP 10503281 T	24-03-1998
		US 5928958 A	27-07-1999
WO 9319371 A	30-09-1993	AU 661140 B	13-07-1995
		AU 3808593 A	21-10-1993
		CA 2129044 A	30-09-1993
		EP 0631668 A	04-01-1995
		JP 2625578 B	02-07-1997
		JP 7504987 T	01-06-1995
WO 9319370 A	30-09-1993	AU 3919393 A	21-10-1993
		EP 0631669 A	04-01-1995
		JP 2625577 B	02-07-1997
		JP 7504986 T	01-06-1995
		US 5445970 A	29-08-1995
		US 5445971 A	29-08-1995

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :

G01N 33/53

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/49407

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

24. August 2000 (24.08.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01214

(22) Internationales Anmeldedatum: 15. Februar 2000 (15.02.00)

(30) Prioritätsdaten:

199 06 352.4	17. Februar 1999 (17.02.99)	DE
199 39 208.0	18. August 1999 (18.08.99)	DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: HENNES, Kilian [DE/DE];
Blarerstrasse 56, D-78462 Konstanz (DE).(74) Anwälte: HIEBSCH, Gerhard, F. usw.; Hiebsch Peege
Behrmann, Heinrich-Weber-Platz 1, D-78224 Singen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

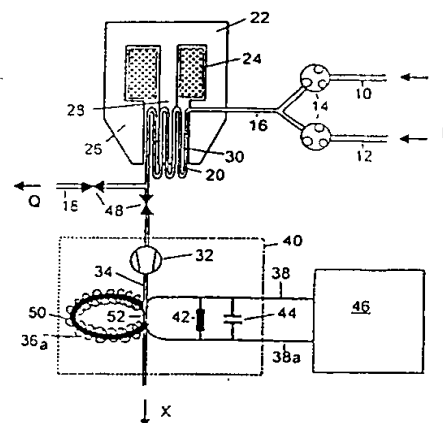
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: METHOD FOR REPRESENTING BIOLOGICALLY ACTIVATED INDUCTANCE-ALTERING PARTICLES AND DEVICE FOR CARRYING OUT THE METHOD

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM DARSTELLEN VON BIOLOGISCH AKTIVIERTEN INDUKTIVITÄTSÄNDERNDEN PARTIKELN SOWIE VORRICHTUNG DAFÜR

(57) Abstract

According to the inventive method for representing biologically activated inductance-altering particles, especially ferromagnetic or superparamagnetic particles, monovalent primary antibodies are mixed with inductance-altering particles in excess, the latter being coated with secondary antibodies. Aggregated particles are then separated by partial sedimentation, said aggregated particles consisting of a monovalent primary antibody and antibody-coated inductance-altering partial particles. According to a further method, viruses are mixed with ferromagnetic particles in excess, the latter being coated with antibodies that target the sheathing proteins of the viruses, and aggregated particles are separated by partial sedimentation, said aggregated particles consisting of a virus and antibody-coated inductance-altering partial particles. A detecting and counting device for suspended biological microparticles in liquid samples has a delivery line (16) for a sample to be measured which is configured as a measuring line (34) and surrounded by a metal coil which is configured as a measuring coil (36a). The measuring coil is connected to a device (46) for exciting oscillation and measuring resonance events. The metal coil (36a) is placed around a core (50) which is bent approximately into a C shape and which has a gap (52) through which the measuring line (34) is guided.



BESCHREIBUNGVerfahren zum Darstellen von biologisch aktivierten induktivitätsändernden Partikeln sowie Vorrichtung dafür

Die Erfindung betrifft ein Verfahren für die Darstellung von biologisch aktivierten induktivitätsändernden -- insbesondere ferromagnetischen bzw. superparamagnetischen -- Partikeln. Zudem betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zum Nachweis und Zählen von suspendierten biologischen Mikropartikeln in flüssigen Proben, insbesondere zum Durchführen des genannten Verfahrens.

Das Zählen von Bakterien, Blutzellen oder Zellbestandteilen in wässrigen Lösungen erfolgt bisher mittels Durchflussszytometer oder Coultercounter. Hier werden die entsprechenden Partikel gefärbt und anhand von optischen Signalen identifiziert oder durch kapazitive Messungen gezählt.

In Kenntnis dieser Gegebenheiten hat sich der Erfinder das Ziel gesetzt, derartige Messungen zu vereinfachen.

Zur Lösung dieser Aufgabe führt die Lehre des unabhängigen Anspruches; die Unteransprüche geben günstige Weiterbildungen an. Zudem fallen in den Rahmen der Erfindung alle Kombinationen aus zumindest zwei der in der Beschreibung, der Zeichnung und/oder den Ansprüchen offenbarten Merkmalen.

Erfindungsgemäß werden monovalente primäre Antikörper mit induktivitätsändernden, vor allem ferromagnetischen bzw. superparamagnetischen, Partikeln in mehrfachem Überschuss gemischt, welche mit sekundären Antikörpern beschichtet sind; anschließend werden mittels partieller Sedimentation in einer Zentrifuge aggregierte Partikel abgetrennt, die aus einem monovalenten primären Antikörper und antikörper-

beschichteten ferromagnetischen Teilpartikeln bestehen. Anstelle primärer Antikörper können auch Viren oder Gensonden verwendet werden, gegen deren Hüllproteine bzw. Spacermoleküle die sekundären Antikörper gerichtet sind.

5

Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung können die biologischen Partikel zum Nachweis bzw. zum Zählen immunologisch, phagologisch oder molekularbiologisch mit aggregierten Partikeln verbunden werden, die beim anschließenden
10 Durchströmen einer Metallspule -- insbesondere des Spaltes einer C-förmigen Metallspule mit ferromagnetischem Kern -- messbare und zählbare Induktivitätsänderungen auslösen.

Auch hat es sich als günstig erwiesen, induktivitätsändernde Partikel vor dem Durchströmen der Metallspule
15 mittels Elektromagnet in einer Kunststoffkapillare festzuhalten und dort mit den in die Kapillare einströmenden biologischen Partikeln zu verbinden, während die Probe, in welcher diese enthalten waren, aus der Kapillare herausge-
20 führt wird. Zudem sollen durch die Metallspule als Teil eines elektronischen Schwingkreises zählbare Änderungen der Eigenschwingfrequenz erzeugt werden.

Um den apparativen Aufwand bei der optischen Messung zu um-
25 gehen und eine höhere Spezifität gegenüber der kapazitiven Messung zu erreichen, wird also für den Nachweis des einzelnen Partikels ein geändertes Messprinzip eingesetzt: Die Messung der Induktivitätsänderung einer Mikrospule aus Metall. Da biologische Partikel aber eine Permeabilitätskonstante μ von annähernd 1 haben, müssen diese zum Nachweis
30 und zur Zählung mittels Spule zuvor mit induktivitätsändernden Substanzen markiert werden. Diese Markierung geschieht durch die immunologische, phagologische oder molekularbiologische Ankopplung von ferromagnetischen bzw.
35 superparamagnetischen Partikeln, welche monovalent entweder mit Antikörpern, mit Virus-Andockmolekülen oder mit Gensonden an Spacermolekülen verbunden sind.

Im Rahmen der Erfindung liegt eine Vorrichtung der eingangs genannten Art mit einer Förderleitung für eine zu messende Probe, die als Messleitung von einer Metallspule als Messspule umgeben ist, welche ihrerseits an eine Einrichtung zum Anregen der Schwingung und Messen von Resonanzereignissen angeschlossen ist.

In einer besonderen Ausgestaltung ist diese Metallspule um einen etwa C-förmig gebogenen Kern gelegt, dessen Enden einen Spalt begrenzen; durch diesen Spalt ist die Messleitung gelegt.

Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung ist die Förderleitung an eine Einrichtung mit Kapillaren -- insbesondere mit Teflonkapillaren -- angeschlossen; letztere sind einem Elektromagneten zugeordnet und können in einem von einem Polschuh umgebenen Raum angeordnet sein.

Vorteilhafterweise ist zwischen den Elektromagneten und einem Ventil der Förderleitung eine Zweigleitung für überschüssige Proben vorgesehen. Zudem können jener Einrichtung zum Anregen der Schwingung und Messen von Resonanzereignissen zur Metallspule hin wenigstens ein Widerstand sowie ein Kondensator vorgeordnet sein.

Die Messspule, eine ihr vorgeordnete Piezopumpe und ein nachgeordneter Widerstand bzw. Kondensator sollen erfindungsgemäß Teile einer mikrosystemtechnischen Einheit sein.

Die Ankopplung der ferromagnetischen Marker geschieht also in der Vorrichtung, welche gleichzeitig eine Anreicherung der zu zählenden Partikel ermöglicht: Die Marker werden in jener Teflonkapillare mittels eines Elektromagneten als Sorptions-Schicht festgehalten, bis die gesamte Probe in die Kapillare gepumpt wurde und gleichzeitig die überschüssige Probe aus der Kapillare herausgelaufen ist. Hierauf wird der Magnet ausgeschaltet, damit die Marker frei diffundieren und die Oberfläche der biologischen Partikel

sättigen können. Dann wird der Kapillaren-Inhalt mit der erwähnten piezoelektrischen Pumpe durch die Metallspule gepumpt, insbesondere durch den Spalt der C-förmig gestalteten Metallspule mit ferromagnetischem Kern. Die Metallspule wurde als Spirale auf eine Leiterplatte geätzt und ist mit Kondensator und Widerstand als Schwingkreis geschaltet. Der Schwingkreis wird mit einer Frequenz angeregt, die derjenigen Eigenschwingfrequenz entspricht, welche generiert wird, wenn sich ein durchschnittlich markierter biologischer Mikropartikel in der Spule bzw. im Spalt befindet. Dadurch entsteht im Schwingkreis immer dann eine Resonanzschwingung, wenn ein entsprechender Mikropartikel durch die Spule tritt.

Ein Beispiel für die Anwendung dieses Verfahrens ist der Nachweis von Kolibakterien in Wasserproben. Hierzu werden monovalente primäre E.-coli-spezifische Antikörper mit an magnetische Beads gekoppelten sekundären Antikörpern konjugiert. Die Suspension dieser Konjugate wird in die Teflon-Kapillare gepumpt und mittels Elektromagnet dort fixiert. Beim Durchströmen der Kapillare mit der zu untersuchenden Wasserprobe werden Kolibakterien über die primären Antikörper an den Konjugaten festgehalten. Nach dem Abschalten des Magneten kann die Suspension von magnetisch markierten Kolibakterien durch die Messspule bzw. den Spalt der Metallspule gepumpt werden. Die Anzahl der Resonanz-Ereignisse im angeschlossenen Schwingkreis entspricht der Anzahl der Kolibakterien in der ursprünglichen Wasserprobe. Durch den Einsatz dieses Gerätes und der entsprechenden Konjugate ist es möglich, ohne den aufwendigen Einsatz der Durchflusszytometrie Bakterien automatisch zu zählen. Des weiteren ist es möglich, mit dieser Messmethode eine Miniatursierung des Nachweisgerätes zu erreichen.

Mit der beschriebenen Technik werden Partikel wie Bakterien, Zellen oder Zellbestandteile in wässrigen Lösungen nachgewiesen und gezählt. Diese Technik ermöglicht eine Miniaturisierung des automatischen Partikelzählverfahrens.

5 Dazu werden die Partikel vor der Messung durch die Reaktion mit monovalenten antikörper- bzw. virenbeschichteten ferromagnetischen Partikeln markiert. Die induktive Messung beruht auf dem Passieren der mit den biologischen Partikeln aggregierten ferromagnetischen Partikel durch die in be-

10 schriebener Weise gestaltete Mikrospule eines elektronischen Schwingkreises. Die beim Passieren auftretenden Resonanzereignisse werden gezählt.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann in der Medizin, Mikrobiologie und Hygiene eingesetzt werden, beispielsweise

15 zum Auszählen von Blutzellen; es können ökologisch relevante Mikroorganismen ausgezählt oder krankheitserregende Keime nachgewiesen werden.

Weitere Vorteile, Merkmale und Einzelheiten der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung eines bevorzugten Ausführungsbeispiels sowie anhand der Zeichnung; diese zeigt in

5

Fig. 1, 3: jeweils ein Schema zu einem erfindungsgemäßen Verfahren;

10

Fig. 2: ein Detail der Fig. 1, 3 in schematisierter Schrägsicht.

15

Vor einem Verfahren zum Nachweis von Kolibakterien in einer durch eine Leitung 10 zugeführten Wasserprobe Z werden monovalente primäre E.-coli-spezifische Antikörper mit an magnetische Beads gekoppelten sekundären Antikörpern konjugiert. Die Leitung für die monovalenten magnetischen Partikel F ist mit 12 bezeichnet. Beide Leitungen 10, 12 enthalten Schlauchpumpen 14 und vereinigen sich nach diesen zu einer gemeinsamen Förderleitung 16.

20

Das Reagenz mit ferromagnetischen, biologisch aktivierten Partikeln wird über die Leitungen 12 und 16 in eine Teflonkapillare 20 gepumpt und dort mittels eines Elektromagneten 22 fixiert, dessen Magnetspule mit 24 bezeichnet und dem die Z-förmig aufgewickelte Teflonkapillare 20 in einem konzentrischen Polschuh 26 zugeordnet ist. Dieser begrenzt mit einem von ihm in Radialabstand umgebenen Polstift 28 einen Ringraum 30 für die Teflonkapillare.

30

Beim Durchströmen der Kapillare 20 mit der zu untersuchen- den Wasserprobe Z werden Kolibakterien als zu zählende biologische Partikel über die primären Antikörper an den ferromagnetischen Konjugaten festgehalten. Nach dem Abschalten des Elektromagneten 22 kann die Suspension von magnetisch markierten Kolibakterien dank einer Piezopumpe 32 in einer Messleitung 34 durch eine geätzte Metallspule als Messspule 36 einer mikrosystemtechnischen Einheit 40 transportiert

35

werden. Aus dieser werden die gezählten Partikel in Pfeilrichtung X ausgetragen.

Im Ausführungsbeispiel der Fig. 3 wird jene Suspension in
5 der Messleitung 35 durch den Spalt 52 eines ferromagnetischen, C-förmig gebogenen Kerns 50 einer Messspule 36_a transportiert.

Die freien Enden 38, 38_a der Messspule 36, 36_a sind -- nach
10 einem Widerstand 42 und einem Kondensator 44 -- an eine Einrichtung 46 zum Anregen der Schwingung und zum Messen von Resonanzereignissen angeschlossen; dort erfolgt eine Umwandlung in Zählimpulse.

15 Die Anzahl der Resonanzereignisse im angeschlossenen Schwingkreis entspricht der Anzahl der Kolibakterien in der ursprünglichen Wasserprobe Z.

Zwischen der Teflonkapillare 20 und der Piezopumpe 32 ist
20 ein -- ein Ventil 48 enthaltender -- Leitungsabzweig 18 für überschüssige Probeanteile Q vorgesehen, dem in der Förderleitung 16 ein Ventil 48 nachgeschaltet ist.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren für die Darstellung von biologisch aktivier-
5 ten induktivitätsändernden, insbesondere ferromagne-
tischen bzw. superparamagnetischen, Partikeln,

dadurch gekennzeichnet,

10 dass monovalente primäre Antikörper mit induktivi-
tätsändernden Partikeln im Überschuss gemischt werden,
welche mit sekundären Antikörpern beschichtet sind,
und anschließend mittels partieller Sedimentation
15 aggregierte Partikel abgetrennt werden, die aus einem
monovalenten primären Antikörper und antikörper-be-
schichteten induktivitätsändernden Teilpartikeln
bestehen.

2. Verfahren für die Darstellung von biologisch aktivier-
20 ten induktivitätsändernden, insbesondere ferromagne-
tischen bzw. superparamagnetischen, Partikeln, dadurch
gekennzeichnet, dass Viren mit induktivitätsändernden
Partikeln im Überschuss gemischt werden, welche mit
25 gegen die Hüllproteine der Viren gerichteten Anti-
körpern beschichtet sind, und anschließend mittels
partieller Sedimentation aggregierte Partikel abge-
trennt werden, die aus einem Virus und antikörper-be-
schichteten induktivitätsändernden Teilpartikeln be-
stehen.

3. Verfahren für die Darstellung von biologisch aktivier-
30 ten induktivitätsändernden, insbesondere ferromagne-
tischen bzw. superparamagnetischen, Partikeln, dadurch
gekennzeichnet, dass spacermolekül-gekoppelte Oligo-
35 nukleotid-Gensonden mit induktivitätsändernden Parti-
keln im Überschuss gemischt werden, welche mit gegen
die Spacermoleküle gerichteten Antikörpern beschichtet
sind, und anschließend mittels partieller Sedimenta-

tion aggregierte Partikel abgetrennt werden, die aus einer Gensonde und antikörper-beschichteten induktivitätsändernden Teilpartikeln bestehen.

- 5 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass biologische Partikel zum Nachweis bzw. zur Zählung immunologisch, phagologisch oder molekularbiologisch mit den aggregierten Partikeln verbunden werden, die als Marker beim anschließenden
10 Durchströmen einer Metallspule meßbare und zählbare Induktivitätsänderungen auslösen.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Marker beim Durchströmen des Spaltes an einem
15 etwa C-förmig gebogenen Kern einer Metallspule messbare und zählbare Induktivitätsänderungen auslösen.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass induktivitätsändernde Partikel vor dem
20 Durchströmen der Metallspule mittels Elektromagnet in einer Kunststoffkapillare festgehalten und dort mit den in die Kapillare einströmenden biologischen Partikeln verbunden werden, während die sie enthaltende Probe aus der Kapillare herausgeführt wird.
- 25 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass durch die Metallspule als Teil eines elektronischen Schwingkreises beim Durchströmen der induktivitätsändernden Partikel zählbare Änderungen der Eigenschwingfrequenz erzeugt werden.
- 30 8. Vorrichtung zum Nachweis und Zählen für suspendierte biologische Partikel in flüssigen Proben, insbesondere Vorrichtung zum Durchführen der Verfahren nach
35 wenigstens einem der vorausgehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine Förderleitung (16) für eine zu messende Probe als Messleitung (34) von einer Metallspule als Messspule (36, 36_a) umgeben und diese an

eine Einrichtung (46) zum Anregen der Schwingung und Messen von Resonanzereignissen angeschlossen ist.

- 5 9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Metallspule (36_a) um einen etwa C-förmig gebogenen Kern (50) gelegt und dieser einen Spalt (52) aufweist, durch den die Messleitung (34) geführt ist.
- 10 10. Vorrichtung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Förderleitung (16) an eine Einrichtung mit Kapillaren (20), insbesondere Teflonkapillaren, angeschlossen ist sowie letztere einem Elektromagneten (22) zugeordnet sind.
- 15 11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapillare/n (20) in einem von einem Polschuh (24) umgebenen Raum (30) angeordnet sind.
- 20 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen den Elektromagneten (22) und einem Ventil (48) der Förderleitung (16) eine Zweigleitung (18) für überschüssige Proben (Q) angeordnet ist.
- 25 13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Einrichtung (46) zum Anregen der Schwingung und Messen von Resonanzereignissen zur Metallspule (36, 36_a) hin wenigstens ein Widerstand (42) sowie ein Kondensator (44) vorgeordnet sind.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Messspule (36, 36_a) mit vorgeordneter Piezopumpe (32) und nachgeordnetem Widerstand (42) bzw. Kondensator (44) Teile einer mikro-
5 systemtechnischen Einheit (40) sind.

1/2

Fig. 2

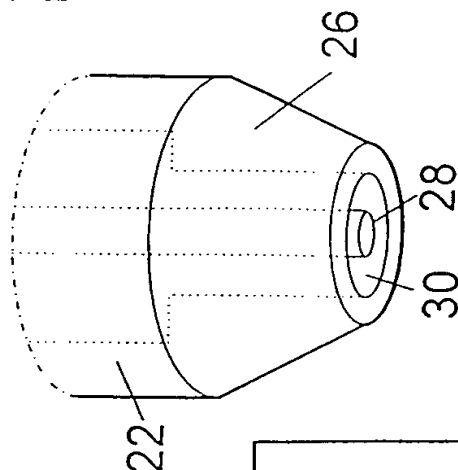
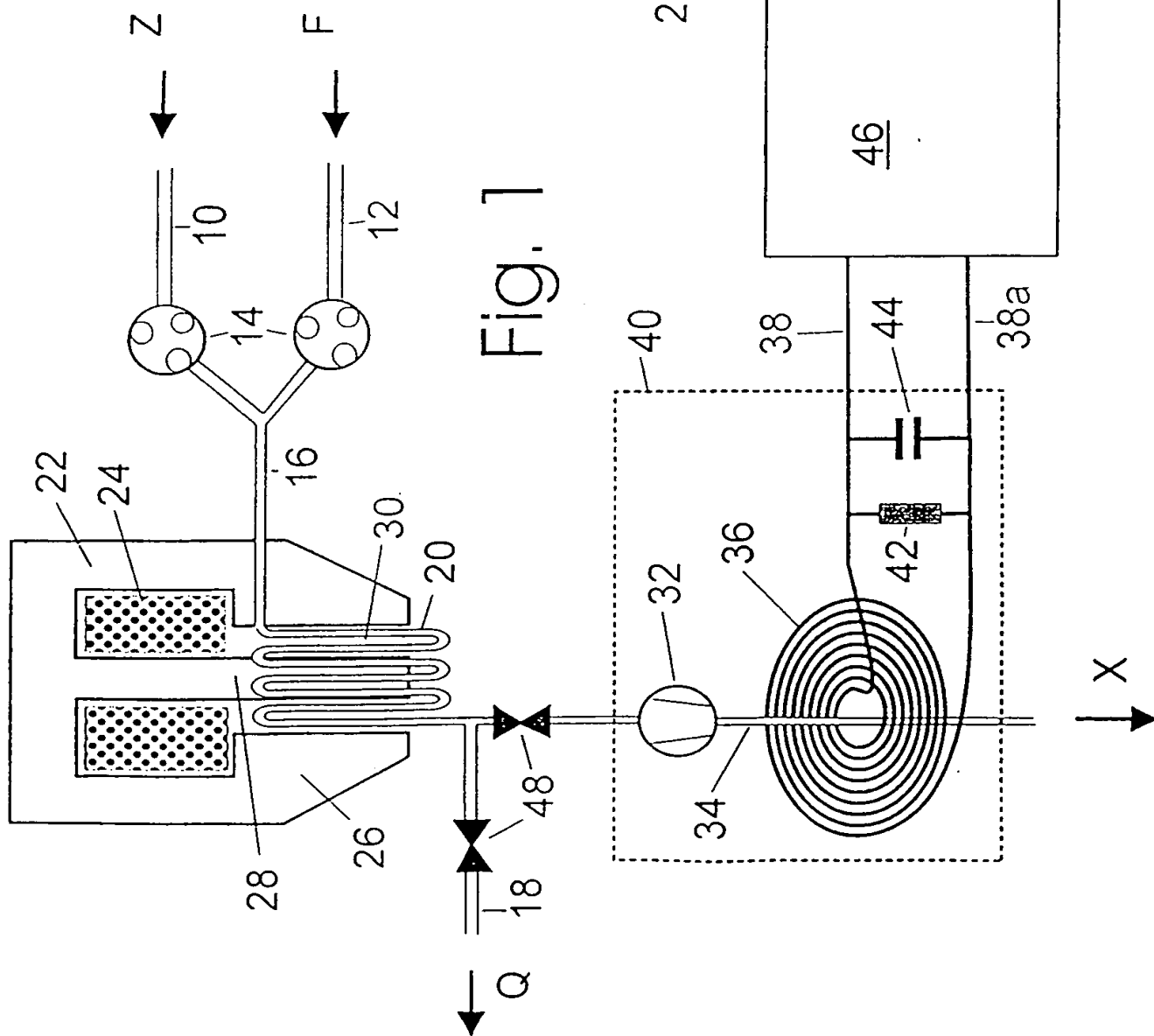


Fig. 1



2/2

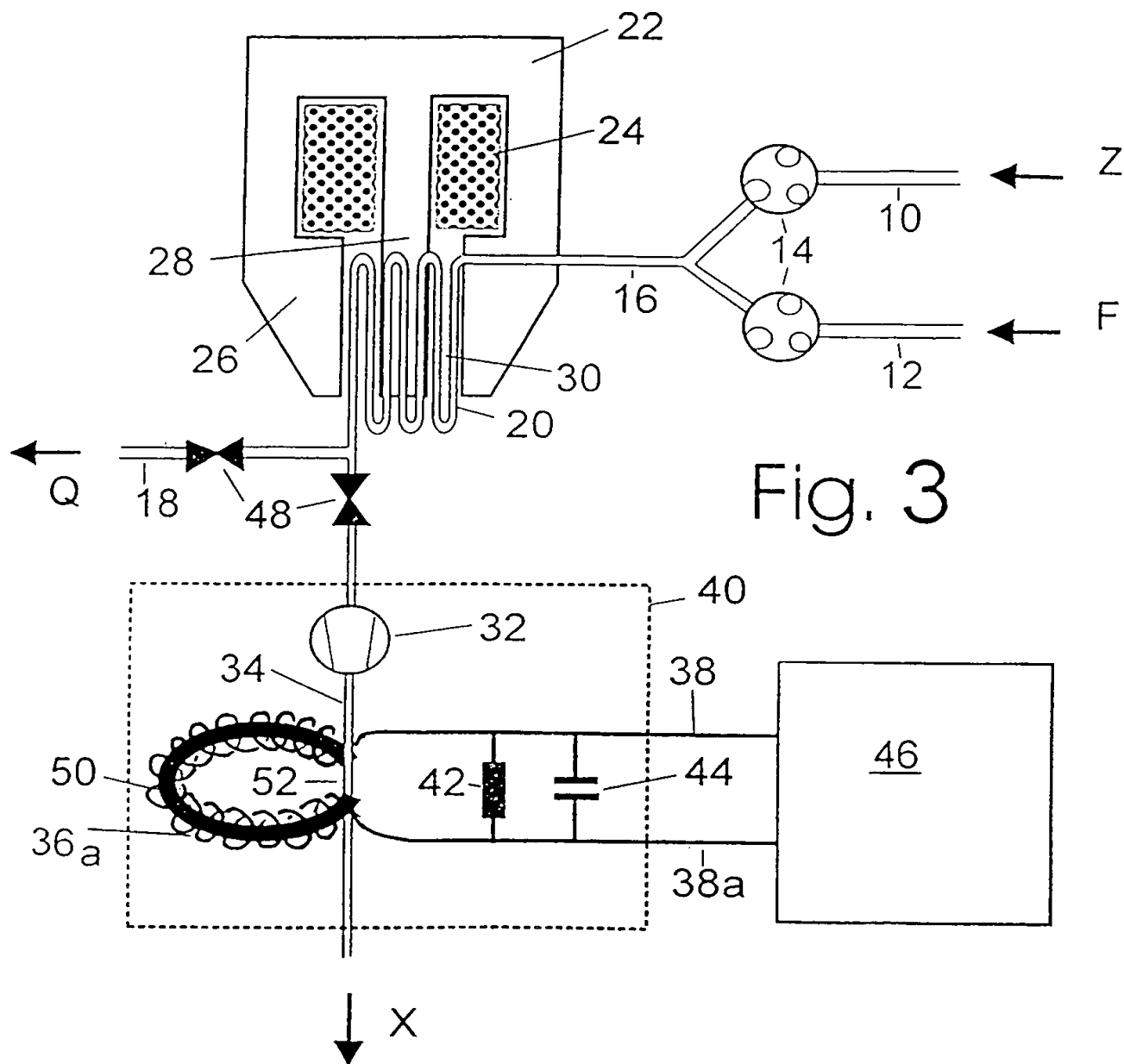


Fig. 3

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. August 2000 (24.08.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/49407 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: G01N 33/533.
33/543, 27/72

(74) Anwälte: HIEBSCH, Gerhard, F. usw.: Hiebsch Peege
Behrmann, Heinrich-Weber-Platz 1, D-78224 Singen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01214

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Februar 2000 (15.02.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 06 352.4 17. Februar 1999 (17.02.1999) DE
199 39 208.0 18. August 1999 (18.08.1999) DE

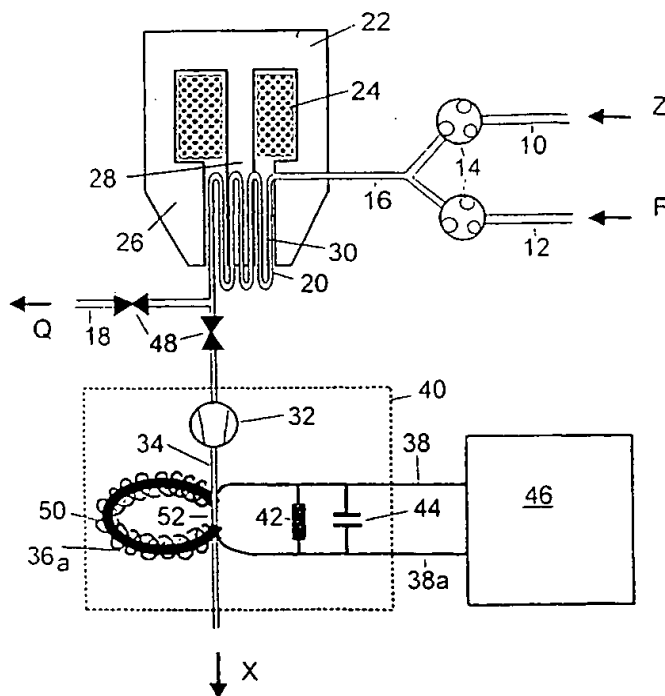
(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder und
(72) Erfinder: HENNES, Kilian [DE/DE]: Blarerstrasse 56,
D-78462 Konstanz (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR REPRESENTING BIOLOGICALLY ACTIVATED INDUCTANCE-ALTERING PARTICLES AND
DEVICE FOR CARRYING OUT THE METHOD

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM DARSTELLEN VON BIOLOGISCH AKTIVIERTEN INDUKTIVITÄTSÄNDERNDEN
PARTIKELN SOWIE VORRICHTUNG DAFÜR



(57) Abstract: According to the inventive method for representing biologically activated inductance-altering particles, especially ferromagnetic or superparamagnetic particles, monovalent primary antibodies, viruses or DNA probes are mixed with inductance-altering particles in excess, the latter being coated with secondary antibodies. Aggregated particles are then separated by partial sedimentation, said aggregated particles consisting of a monovalent primary antibody and antibody-coated inductance-altering partial particles. A detecting and counting device for suspended biological microparticles in liquid samples has a delivery line (16) for a sample to be measured which is configured as a measuring line (34) and surrounded by a metal coil which is configured as a measuring coil (36a). The measuring coil is connected to a device (46) for exciting oscillation and measuring resonance events. The metal coil (36a) is placed around a core (50) which is bent approximately into a C shape and which has a gap (52) through which the measuring line (34) is guided.

(57) Zusammenfassung: Bei einem Verfahren für die Darstellung von biologisch aktivierten induktivitätsändernden - insbesondere ferromagnetischen bzw. superparamagnetischen - Partikeln werden monovalente

primäre Antikörper, Viren oder Gensonden mit induktivitätsändernden Partikeln im Überschuss gemischt, welche mit sekundären Antikörpern beschichtet sind, und anschliessend mittels partieller Sedimentation aggregierte Partikel abgetrennt.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 00/49407 A3

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen**Recherchenberichts:**

7. Februar 2002

diese bestehen aus einem monovalenten primären Antikörper und antikörper-beschichteten induktivitätsändernden Teilpartikeln. Bei einer Vorrichtung zum Nachweis und Zählen für suspendierte biologische Mikropartikel in flüssigen Proben ist eine Förderleitung (16) für eine zu messende Probe als Messleitung (34) von einer Metallspule als Messspule (36a) umgeben und diese an eine Einrichtung (46) zum Anregen der Schwingung und Messen von Resonanzereignissen angeschlossen; die Metallspule (36a) ist um einen etwa C-förmig gebogenen Kern (50) gelegt und dieser weist einen Spalt (52) auf, durch den die Messleitung (34) geführt ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01214

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N33/533 G01N33/543 G01N27/72

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	DE 199 46 656 A (HENNES KILIAN) 24 August 2000 (2000-08-24) the whole document ---	1-14
P, X	DE 199 06 352 A (HENNES KILIAN DR) 22 July 1999 (1999-07-22) the whole document ---	1-14
P, X	WO 99 27369 A (SIMMONDS MICHAEL BANCROFT ; QUANTUM DESIGN INC (US)) 3 June 1999 (1999-06-03) the whole document ---	8-14
P, X	WO 99 27367 A (KNOLL MEINHARD) 3 June 1999 (1999-06-03) claims ---	1-14
-/--		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 September 2000

Date of mailing of the international search report

15/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Routledge, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01214

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 52043 A (ABBOTT LAB) 19 November 1998 (1998-11-19) claims 1-3, 10-14, 21-25, 32-36, 43-45, 51-53 page 32, line 19 - page 33, line 16 ---	1-14
X	DE 196 15 254 A (DIAGNOSTIKFORSCHUNG INST) 23 October 1997 (1997-10-23) claims 1-7 column 4, line 12 - line 16; figure 4 column 11, line 50 - column 12, line 8 ---	1-14
X	WO 97 20074 A (MANDECKI) 5 June 1997 (1997-06-05) claims page 11, line 1 - line 16 page 15, line 30 - page 16, line 2; figure 13 ---	1-14
X	WO 97 20073 A (MANDECKI) 5 June 1997 (1997-06-05) claims page 8, paragraph 2 page 12, paragraph 3; figure 7 ---	1-14
X	WO 96 23227 A (SCHERING AG) 1 August 1996 (1996-08-01) claims page 11, line 22 - page 12, line 10 ---	1-14
X	WO 96 03653 A (SILICA GEL) 8 February 1996 (1996-02-08) claims 1-12 page 14, paragraph 2 ---	1-7
X	WO 93 19371 A (ABBOTT LAB) 30 September 1993 (1993-09-30) claims page 9, line 9 - line 23 page 22, line 24 - line 31 ---	1-7
Y		8-14
X	WO 93 19370 A (ABBOTT LAB) 30 September 1993 (1993-09-30) claims 1, 10-19, 23-25, 27 page 9, line 33 - page 19, line 10 page 23, line 24 - line 31 ---	1-7
Y		8-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Interr: 1st Application No

PCT/EP 00/01214

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19946656 A	24-08-2000	DE 19906352 A WO 0049407 A	22-07-1999 24-08-2000
DE 19906352 A	22-07-1999	DE 19946656 A WO 0049407 A	24-08-2000 24-08-2000
WO 9927369 A	03-06-1999	US 6046585 A AU 9207998 A	04-04-2000 15-06-1999
WO 9927367 A	03-06-1999	DE 19751706 A DE 19822123 A	02-06-1999 25-11-1999
WO 9852043 A	19-11-1998	US 5998224 A EP 0981749 A	07-12-1999 01-03-2000
DE 19615254 A	23-10-1997	AU 718523 B AU 2885497 A BR 9708780 A CA 2250087 A CN 1216613 A CZ 9803338 A WO 9740377 A DE 29780349 U EP 0898706 A HU 9901377 A NO 984856 A PL 328792 A SK 143598 A	13-04-2000 12-11-1997 04-01-2000 30-10-1997 12-05-1999 14-04-1999 30-10-1997 01-04-1999 03-03-1999 30-08-1999 04-12-1998 15-02-1999 07-05-1999
WO 9720074 A	05-06-1997	US 5641634 A AU 1141597 A CA 2238696 A EP 0871777 A US 6051377 A US 6001571 A	24-06-1997 19-06-1997 05-06-1997 21-10-1998 18-04-2000 14-12-1999
WO 9720073 A	05-06-1997	US 5736332 A AU 1061597 A CA 2238645 A EP 0864000 A JP 2000502886 T US 6046003 A	07-04-1998 19-06-1997 05-06-1997 16-09-1998 14-03-2000 04-04-2000
WO 9623227 A	01-08-1996	DE 19503664 A AT 188778 T AU 703069 B AU 4714996 A CA 2211364 A CN 1176001 A DE 59604171 D EP 0805983 A ES 2142569 T FI 973122 A HU 9702463 A JP 10513551 T NO 973444 A NZ 301665 A PT 805983 T	01-08-1996 15-01-2000 11-03-1999 14-08-1996 01-08-1996 11-03-1998 17-02-2000 12-11-1997 16-04-2000 25-07-1997 28-04-1998 22-12-1998 25-07-1997 29-03-1999 28-04-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01214

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 52043 A (ABBOTT LAB) 19. November 1998 (1998-11-19) Ansprüche 1-3,10-14,21-25,32-36,43-45,51-53 Seite 32, Zeile 19 -Seite 33, Zeile 16 ---	1-14
X	DE 196 15 254 A (DIAGNOSTIKFORSCHUNG INST) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Ansprüche 1-7 Spalte 4, Zeile 12 - Zeile 16; Abbildung 4 Spalte 11, Zeile 50 -Spalte 12, Zeile 8 ---	1-14
X	WO 97 20074 A (MANDECKI) 5. Juni 1997 (1997-06-05) Ansprüche Seite 11, Zeile 1 - Zeile 16 Seite 15, Zeile 30 -Seite 16, Zeile 2; Abbildung 13 ---	1-14
X	WO 97 20073 A (MANDECKI) 5. Juni 1997 (1997-06-05) Ansprüche Seite 8, Absatz 2 Seite 12, Absatz 3; Abbildung 7 ---	1-14
X	WO 96 23227 A (SCHERING AG) 1. August 1996 (1996-08-01) Ansprüche Seite 11, Zeile 22 -Seite 12, Zeile 10 ---	1-14
X	WO 96 03653 A (SILICA GEL) 8. Februar 1996 (1996-02-08) Ansprüche 1-12 Seite 14, Absatz 2 ---	1-7
X	WO 93 19371 A (ABBOTT LAB) 30. September 1993 (1993-09-30) Ansprüche Seite 9, Zeile 9 - Zeile 23 Seite 22, Zeile 24 - Zeile 31 ---	1-7 8-14
X	WO 93 19370 A (ABBOTT LAB) 30. September 1993 (1993-09-30) Ansprüche 1,10-19,23-25,27 Seite 9, Zeile 33 -Seite 19, Zeile 10 Seite 23, Zeile 24 - Zeile 31 -----	1-7 8-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: ☐ Aktenzeichen

PCT/EP 00/01214

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19946656 A	24-08-2000	DE 19906352 A WO 0049407 A	22-07-1999 24-08-2000
DE 19906352 A	22-07-1999	DE 19946656 A WO 0049407 A	24-08-2000 24-08-2000
WO 9927369 A	03-06-1999	US 6046585 A AU 9207998 A	04-04-2000 15-06-1999
WO 9927367 A	03-06-1999	DE 19751706 A DE 19822123 A	02-06-1999 25-11-1999
WO 9852043 A	19-11-1998	US 5998224 A EP 0981749 A	07-12-1999 01-03-2000
DE 19615254 A	23-10-1997	AU 718523 B AU 2885497 A BR 9708780 A CA 2250087 A CN 1216613 A CZ 9803338 A WO 9740377 A DE 29780349 U EP 0898706 A HU 9901377 A NO 984856 A PL 328792 A SK 143598 A	13-04-2000 12-11-1997 04-01-2000 30-10-1997 12-05-1999 14-04-1999 30-10-1997 01-04-1999 03-03-1999 30-08-1999 04-12-1998 15-02-1999 07-05-1999
WO 9720074 A	05-06-1997	US 5641634 A AU 1141597 A CA 2238696 A EP 0871777 A US 6051377 A US 6001571 A	24-06-1997 19-06-1997 05-06-1997 21-10-1998 18-04-2000 14-12-1999
WO 9720073 A	05-06-1997	US 5736332 A AU 1061597 A CA 2238645 A EP 0864000 A JP 2000502886 T US 6046003 A	07-04-1998 19-06-1997 05-06-1997 16-09-1998 14-03-2000 04-04-2000
WO 9623227 A	01-08-1996	DE 19503664 A AT 188778 T AU 703069 B AU 4714996 A CA 2211364 A CN 1176001 A DE 59604171 D EP 0805983 A ES 2142569 T FI 973122 A HU 9702463 A JP 10513551 T NO 973444 A NZ 301665 A PT 805983 T	01-08-1996 15-01-2000 11-03-1999 14-08-1996 01-08-1996 11-03-1998 17-02-2000 12-11-1997 16-04-2000 25-07-1997 28-04-1998 22-12-1998 25-07-1997 29-03-1999 28-04-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: 3105 Aktenzeichen

PCT/EP 00/01214

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9623227 A		US 6027946 A	22-02-2000
WO 9603653 A	08-02-1996	DE 4427821 A	01-02-1996
		AT 191086 T	15-04-2000
		DE 59508069 D	27-04-2000
		EP 0772776 A	14-05-1997
		JP 10503281 T	24-03-1998
		US 5928958 A	27-07-1999
WO 9319371 A	30-09-1993	AU 661140 B	13-07-1995
		AU 3808593 A	21-10-1993
		CA 2129044 A	30-09-1993
		EP 0631668 A	04-01-1995
		JP 2625578 B	02-07-1997
		JP 7504987 T	01-06-1995
WO 9319370 A	30-09-1993	AU 3919393 A	21-10-1993
		EP 0631669 A	04-01-1995
		JP 2625577 B	02-07-1997
		JP 7504986 T	01-06-1995
		US 5445970 A	29-08-1995
		US 5445971 A	29-08-1995